



Vaccinatie bij immuunsuppressie

Isabel LEROUX-ROELS, MD PhD

Steven CALLENS, MD PhD

Medische Microbiologie & Ziekenhuishygiëne
Algemene Inwendige Ziekten
UZ Gent





Overzicht



- **IMID en immuunsuppressieve medicatie**
- **Veiligheid en doeltreffendheid van vaccins bij immuungecompromitteerde (IC) patiënten**
- **Vaccinatiechecklist voor IC volwassenen**
 - Basisvaccinatieschema
 - Bijkomende ziektespecifieke vaccins
 - Vaccinatie van de omgeving
- **Conclusies**



VACCINATIE VAN IMMUNOGECOMPROMITEERDE EN CHRONISCH ZIEKE KINDEREN EN VOLWASSENEN

HGR NR. 8561

.be

2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

Larry G. Rubin,¹ Myron J. Levin,²裴 立群,^{3,4} E. Graham Davies,⁵ Robin Avery,⁶ Marcie Tondoli,⁷ Athos Bouasra,⁸ Shireen A. Dhanireddy,⁹ Lillian Song,¹⁰ Harry Kaysarling,¹¹ and Insoo Kang¹²

¹Division of Pediatric Infectious Diseases, Steven and Alexandra Cohen Children's Medical Center of New York of the North Shore LI Health System, New Hyde Park; ²Section of Pediatric Infectious Diseases, University of Colorado Denver Aurora Medical Campus, Aurora; ³Department of Hematology, Karolinska University Hospital; ⁴Division of Hematology, Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; ⁵Department of Immunology, Great Ormond Street Hospital & Institute of Child Health, London, United Kingdom; ⁶Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁷Department of Blood and Marrow Transplant, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, University of South Florida, Tampa; ⁸Department of Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Boston, Massachusetts; ⁹Department of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle; ¹⁰Division of Hematology-Oncology, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; ¹¹Division of Pediatric Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia; ¹²Section of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

An international panel of experts prepared an evidence-based guideline for vaccination of immunocompromised adults and children. These guidelines are intended for use by primary care and subspecialty providers who care for immunocompromised patients. Evidence was often limited. Areas that warrant future investigation are highlighted.

Keywords: vaccination; immunization; immunocompromised patients; immunosuppression; splenic patients; immunodeficiency patients

EXECUTIVE SUMMARY

These guidelines were created to provide primary care and specialty clinicians with evidence-based guidelines for active immunization of patients with altered immunocompetence and their household contacts in order to safely prevent vaccine-preventable infections. They do not represent the only approach to vaccination.

Received 6 October 2012; accepted 5 October 2013.

It is important to realize that guidelines cannot always account for individual variation among patients. The guidelines are not intended to supplant physician judgment with respect to particular patients or special clinical situations. The Infectious Diseases Society of America considers adherence to these guidelines to be voluntary, with the ultimate decision regarding their application to be made by the physician in the light of each patient's individual circumstances.

An asterisk (*) indicates recommendation for a course of action that deviates from recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention.

Correspondence: Larry G. Rubin (lgrubin@duke.edu).

Clinical Infectious Diseases 2014;58:309–18
© The Author 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please email: journal.permissions@oup.com.
DOI: 10.1093/cid/cir186

Recommended immunization schedules for normal adults and children as well as certain adults and children at high risk for vaccine-preventable infections are updated and published annually by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and partner organizations. Some recommendations have not been addressed by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) to the CDC or they deviate from recommendations. The goal of presenting these guidelines is to decrease morbidity and mortality from vaccine-preventable infections in immunocompromised patients. Summarized below are the recommendations made by the panel. Supporting tables that provide additional information are available in the electronic version. The panel followed a process used in the development of other Infectious Diseases Society of America guidelines, which included a systematic weighting of the quality of the evidence and the grade of the recommendation (Table 1). The key clinical questions and recommendations are summarized in this executive summary. A detailed description of the methods,

From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis

Lara Wine-Lee, MD, PhD,^a Sara C. Keller, MD, MPH,^b Marissa B. Wilck, MBChB,^b Stephen J. Gluckman, MD,^b and Abby S. Van Voorhees, MD^a
Philadelphia, Pennsylvania

Patients with moderate to severe psoriasis often require systemic immunomodulatory medications that place them at risk for infection. Vaccination is a proven strategy to reduce infections. However, vaccination rates among patients with inflammatory autoimmune conditions, including psoriasis, remain low. We review the literature regarding vaccine-preventable illness and vaccinations commonly used in the United States in patients older than 18 years on immunosuppressive therapies that are used in the treatment of psoriasis. The medical board of the National Psoriasis Foundation recommends that dermatologists counsel patients on updating vaccinations in accordance with recommendations of the Advisory Committee for Immunization Practices as any measures taken to prevent infection can increase the safety of immunomodulatory therapies. (J Am Acad Dermatol 2013;69:1003-13.)

Key words: biologics; cyclosporine; immunosuppressive therapy; inactivated vaccine; live vaccine; methotrexate; vaccine administration; vaccine counseling.

Systemic immunomodulatory medications increase susceptibility to infections. Vaccination rates in adults lag significantly behind the greater than 90% rate achieved in children. Primary care providers often lack understanding of autoimmune skin conditions and may not consider vaccination in otherwise healthy patients. Poor vaccination rates have been demonstrated in better-studied populations of patients with autoimmune conditions and we anticipate similar trends in patients with psoriasis.¹⁻⁵ In patients with inflammatory bowel disease (IBD), the most commonly cited reason for vaccine noncompliance was lack of awareness of the need for the immunization.¹ Dermatologists therefore play an important role in educating patients about immunizations. Understanding recommendations and how other medical conditions or exposures may alter vaccine recommendations is critical for individualized vaccine counseling. Given this and the requirements

From the Department of Dermatology^a and Department of Medicine, Infectious Disease Division,^b Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania.

Funding sources: None.

Disclosure: Dr Van Voorhees has served on advisory boards for Amgen, Abbvie, Genentech, Warner Chilcott, Janssen, Novartis, and LEO Pharma; has been an investigator and consultant for Amgen and Abbvie; and has been a speaker for Amgen, Abbvie, and Janssen Biotech. She also has owned stock and stock options for Biotech. Drs Wine-Lee, Keller, Wilck, and Gluckman have no conflicts of interest to declare.

Abbreviations used:

CDC: Centers for Disease Control and Prevention
HBV: hepatitis B virus
HPV: human papillomavirus
IBD: inflammatory bowel disease
IL: interleukin
MMR: measles, mumps, and rubella
TNF: tumor necrosis factor

for vaccine storage, administration, counseling, and monitoring, administration should still be done in coordination with the patient's primary doctor or according to other local models.

TYPES OF VACCINES

Key points

- Live vaccines are relatively contraindicated in patients on immunosuppressive therapy. However, early data suggest that some live

Reprint requests: Abby Van Voorhees, MD, Department of Dermatology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, 3600 Spruce St, 2 Maloney Bldg, Philadelphia, PA 19104. E-mail: vanvoorhees@uphs.upenn.edu.

Published online September 30, 2013.

0190-9622/\$36.00

© 2013 by the American Academy of Dermatology, Inc.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.06.046>

INFECTIOUS AGENTS AND LUPUS

Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety

SG O'Neill* and DA Isenberg
Centre for Rheumatology, University College London, London, UK

Concerns regarding the safety and efficacy of immunization in patients with SLE have persisted for over 60 years, despite the increased risk of infection in these patients. There are many anecdotal case reports of SLE induction or exacerbation following immunization, but overall, these events seem to be very rare. Evidence from prospective trials suggests that inactivated and component vaccines are probably safe in patients with SLE. Live vaccines are contraindicated in patients on immunosuppressive agents or high dose steroids (prednisone 20 mg/day or greater).

There is limited evidence regarding efficacy of vaccination in patients with SLE. Studies assessing serological response to vaccination have generally shown that the majority of patients have an appropriate response, but a significant minority do not. Response to hepatitis B vaccination may be impaired and serological responses should be assessed post vaccination. It is not clear if disease activity or immunosuppressive medications are risk factors for a poor response, rather than intrinsic abnormalities of immune function in patients with SLE. The majority of patients appear to have a reasonable serological response to vaccination. *Lupus* (2006) 15, 778-783.

Key words: immunization; systemic lupus erythematosus; vaccination

Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune rheumatic disease characterized by a diversity of immunological abnormalities, frequently requiring major immunosuppressive drugs. A common problem faced by these patients is whether vaccination is likely to be effective and/or safe. In this review we will consider these issues and try to provide some straight forward advice as to when vaccination is advisable and when it is not.

The first case report of fatal SLE occurring after immunization was published in 1943.¹ Several more case reports of fatal SLE occurring after immunization were described later that decade.² Sixty years later, concerns over the role of vaccination in the pathogenesis of SLE remain, as have concerns over risks posed by vaccines to patients with established SLE. Furthermore, questions remain over the efficacy of vaccination in patients with SLE.

On the other hand, infection remains a leading cause of morbidity and mortality in patients with SLE.³ In our cohort of 442 patients with SLE followed for over 25 years, infection was found to be a leading cause of death, accounting for 16 of 65 deaths observed (unpublished observations). The high burden of infection is due in part to the disease itself and in part due to immunosuppressive treatment, and provides additional rationale for the use of effective vaccine strategies in patients with SLE.

Inactivated and component vaccines

Pneumococcal vaccination

There are numerous case reports and small series illustrating the increased susceptibility of patients with SLE to *Streptococcus pneumoniae*.^{4,5} Postulated mechanisms for the increased susceptibility include deficiencies in complement and mannose-binding lectin pathways, immunosuppressive treatment, functional asplenia and impaired cellular immune responses.³

It would seem from these observations that immunization against pneumococcus is important in patients with SLE. There have been persisting concerns however, (due

*Correspondence: Dr SG O'Neill, Centre for Rheumatology, 3rd floor, The Windyway Building, 46 Cleveland Street, London W1T 4JF, UK. E-mail: sean.o'neill@uclh.nhs.uk



Overzicht



- **IMID en immuunsuppressieve medicatie**
- **Veiligheid en doeltreffendheid van vaccins bij immuungecompromitteerde (IC) patiënten**
- **Vaccinatiechecklist voor IC volwassenen**
 - Basisvaccinatieschema
 - Bijkomende ziektespecifieke vaccins
 - Vaccinatie van de omgeving
- **Conclusies**



Immuunsuppressie

☼ Primaire of congenitale immuunsuppressie

☼ Secundaire of verworven immuunsuppressie

- ☼ Oudere leeftijd ('immunosenescentie')
- ☼ Asplenie
- ☼ Chronische ziekte (end stage renal/liver disease)
- ☼ HIV infectie
- ☼ Immune mediated inflammatory disease (IMID)
 - ☼ Lupus, psoriasis, reumatoid arthritis, IBD, MCTD ...
- ☼ Immuunsuppressieve therapie
 - ☼ SOT, SCT, chemotherapie, corticosteroïden, biologicals immunomodulatoren



Groepen van immuunsuppressieve medicatie



- 5.3.2. SELECTIEVE OESTROGEENRECEPTORMODULATOREN
- 5.3.3. AROMATASE-INHIBITOREN
- 5.4. GLUCOCORTICOÏDEN
- 9.2. MIDDELEN BIJ REUMATISCHE AANDOENINGEN
- 12.3.1. IMMUNOMODULATOREN - IMMUUNSUPPRESSIE BIJ TRANSPLANTATIE
- 12.3.2. IMMUNOMODULATOREN - MIDDELEN BIJ CHRONISCHE IMMUNGEMEDIEERDE AANDOENINGEN
- 13. ANTITUMORALE MIDDELEN
 - 13.1. Alkylerende middelen
 - 13.2. Antimetabolieten
 - 13.3. Antitumorale antibiotica
 - 13.4. Topo-isomerase-inhibitoren
 - 13.5. Microtubulaire inhibitoren
 - 13.6. Monoklonale antilichamen
 - 13.7. Tyrosinekinase-inhibitoren
 - 13.8. Diverse antitumorale middelen



Groepen van immuunsuppressieve medicatie

1. Absoluut immuunsuppressief
2. Waarschijnlijk wel immuunsuppressief
3. Waarschijnlijk niet immuunsuppressief
4. Niet immuunsuppressief

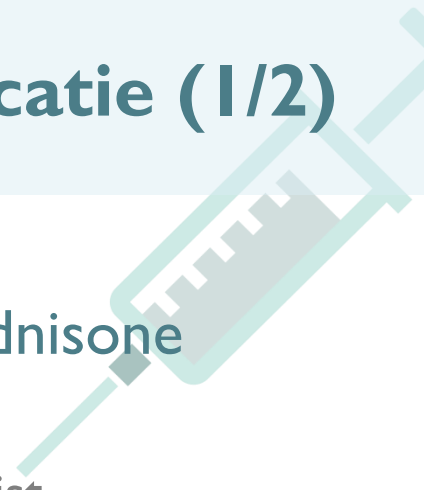


Groepen van immuunsuppressieve medicatie

1. **Absoluut immuunsuppressief**
2. Waarschijnlijk wel immuunsuppressief
3. Waarschijnlijk niet immuunsuppressief
4. Niet immuunsuppressief



I: Absoluut immuunsuppressieve medicatie (I/2)

- ☼ Hooggedoseerde corticosteroiden: >20 mg/d prednisone gedurende > 2 wkn
 - ☼ **Uitz:** 10-20 mg/d prednisone, overleg met vaccinspecialist (bv. Gelekoortsvaccinatie)
 - ☼ Methotrexaat (Ledertrexaat™)
 - ☼ Leflunomide (Arava™)
 - ☼ Azathioprine (Imuran™) en 6-mercaptopurine
 - ☼ Ciclosporine A (Neoral Sandimmun™)
 - ☼ Cyclofosfamide (Endoxan™)
 - ☼ Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus
 - ☼ Mycofenolaat mofetil (Cellcept™)
- 



I. Absoluut immuunsuppressieve medicatie (2/2)

- Antilymfocyttaire immunoglobulines
- Tumor Necrosis Factor (TNF)-remmers: Adalimumab (Humira™), certolizumab (Cimzia™), etanercept (Enbrel™), golimumab (Simponi™) en infliximab (Remicade™)
- Andere monoklonale antilichamen en biologicals: Rituximab (Mabthera™), Abatacept (Orencia™), Tocilizumab (Roactemra™), Basiliximab (Simulect™), Natalizumab (Tysabri™)
- Antitumorale middelen: alkylerende middelen, antimetabolieten, antitumorale antibiotica, topo-isomerase inhibitoren, microtubulaire inhibitoren en diverse antitumorale middelen

Stelara (Janssen-Cilag)

[ustekinumab [biosynthetisch]]

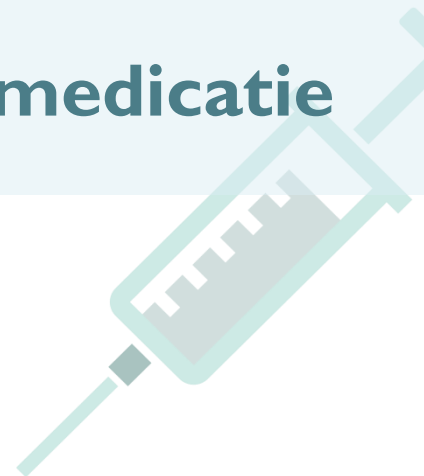


Groepen van immuunsuppressieve medicatie

1. Absoluut immuunsuppressief
2. Waarschijnlijk wel immuunsuppressief
3. Waarschijnlijk niet immuunsuppressief
4. Niet immuunsuppressief



2. Waarschijnlijk immuunsuppressieve medicatie

- Lenalidomide (Revlimid™)
 - Tasonermin (Beromun™)
 - Aldesleukine (Proleukin™): gemodificeerd interleukine-2
 - Tyrosine kinase inhibitor (Glivec™)
 - Omalizumab (Xolair™)
 - Eculizumab (Soliris™)
- 

Voor nieuwe biologicals, pleeg overleg
met een gespecialiseerd vaccinentrum



Groepen van immuunsuppressieve medicatie

1. Absoluut immuunsuppressief
2. Waarschijnlijk wel immuunsuppressief
3. **Waarschijnlijk niet immuunsuppressief**
4. Niet immuunsuppressief



3. Waarschijnlijk niet immuunsuppressieve medicatie



- ‘Probably not’ immunosuppressive medication

- Interferon (α , β en γ)
- Gepegyleerd interferon: wellicht immuunsuppressief?

- ‘Very probably not’ immunosuppressive medication

- Hydrea, Monoklonale antilichamen tegen VEGF, EGFR, HER-2 (Herceptin™)



Groepen van immuunsuppressieve medicatie

1. Absoluut immuunsuppressief
2. Waarschijnlijk wel immuunsuppressief
3. Waarschijnlijk niet immuunsuppressief
4. **Niet immuunsuppressief**

4. Niet immuunsuppressieve medicatie

- Paracetamol, NSAID, sulfasalazine, (hydroxy)chloroquine
- Corticosteroiden
 - Korte of langdurige behandeling met < 10 mg prednisone of gelijkwaardig
 - Fysiologische onderhoudsdosissen (substitutiebehandeling)
 - Steroïde inhalatoren
 - Topische steroïden (huid, oren of ogen)
 - Intra-articulaire, bursale injectie of peesinfectie met steroïden
- Selectieve oestrogeenreceptormodulatoren: clomifen, tamoxifen, ...
- Aromatase inhibitoren (oestroeensyntheseremmers)
- Groeifactoren: hematopoïetische groeifactoren (G-CSF)
- Ribavirine en andere antivirale medicatie



Overzicht



- **IMID en immuunsuppressieve medicatie**
- **Veiligheid en doeltreffendheid van vaccins bij immuungecompromitteerde (IC) patiënten**
- **Vaccinatiechecklist voor IC volwassenen**
 - Basisvaccinatieschema
 - Bijkomende ziektespecifieke vaccins
 - Vaccinatie van de omgeving
- **Conclusies**

A stylized, light teal graphic of a syringe is positioned diagonally across the right side of the slide. At the bottom of the slide, there is a faint, light grey illustration of a laptop. The text is located on the left side, overlaid on the white background.

**Immuungecompromitteerde
patiënten zijn vatbaarder voor
infecties, maar zijn vaak
ondergevaccineerd**

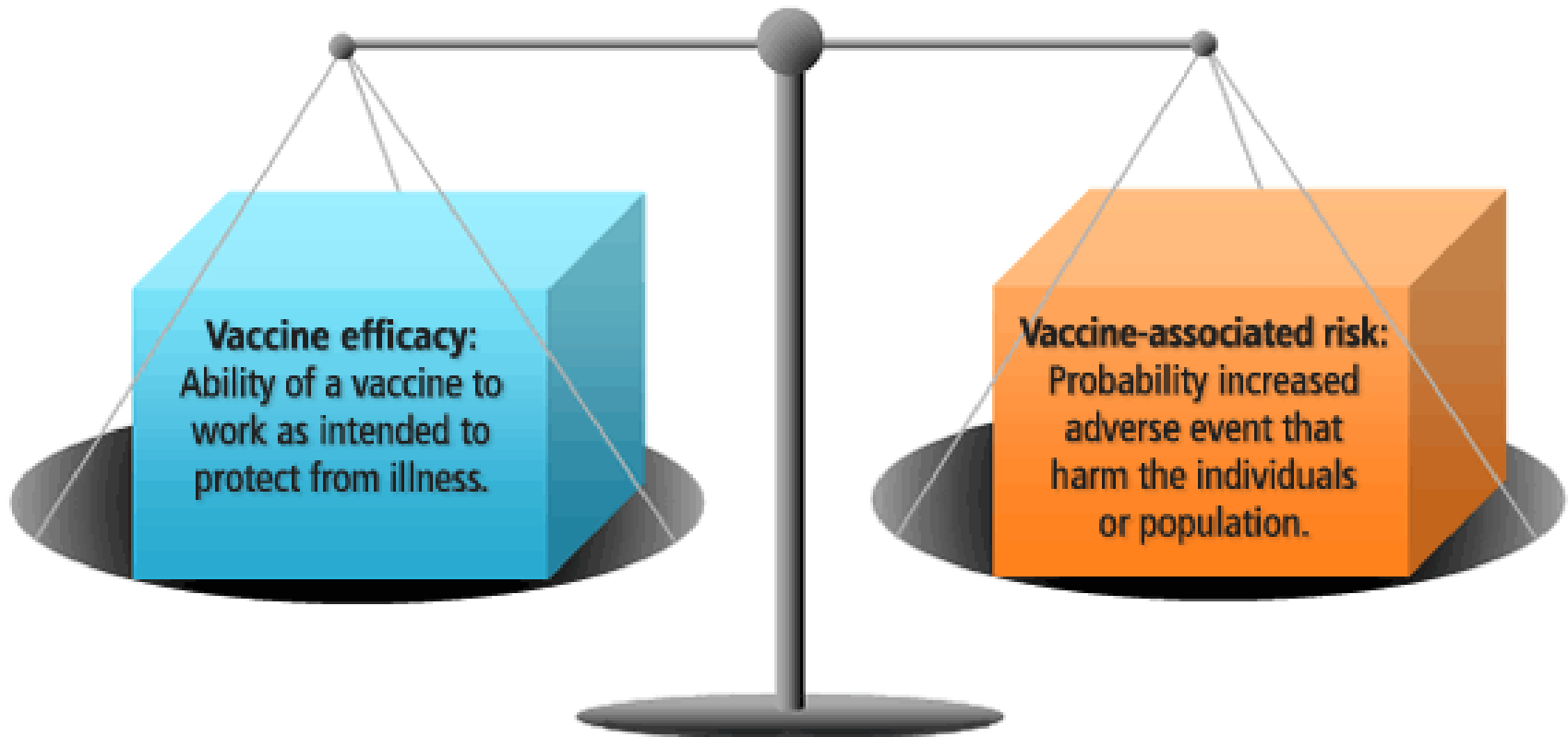


Redenen voor lage vaccinatiegraad

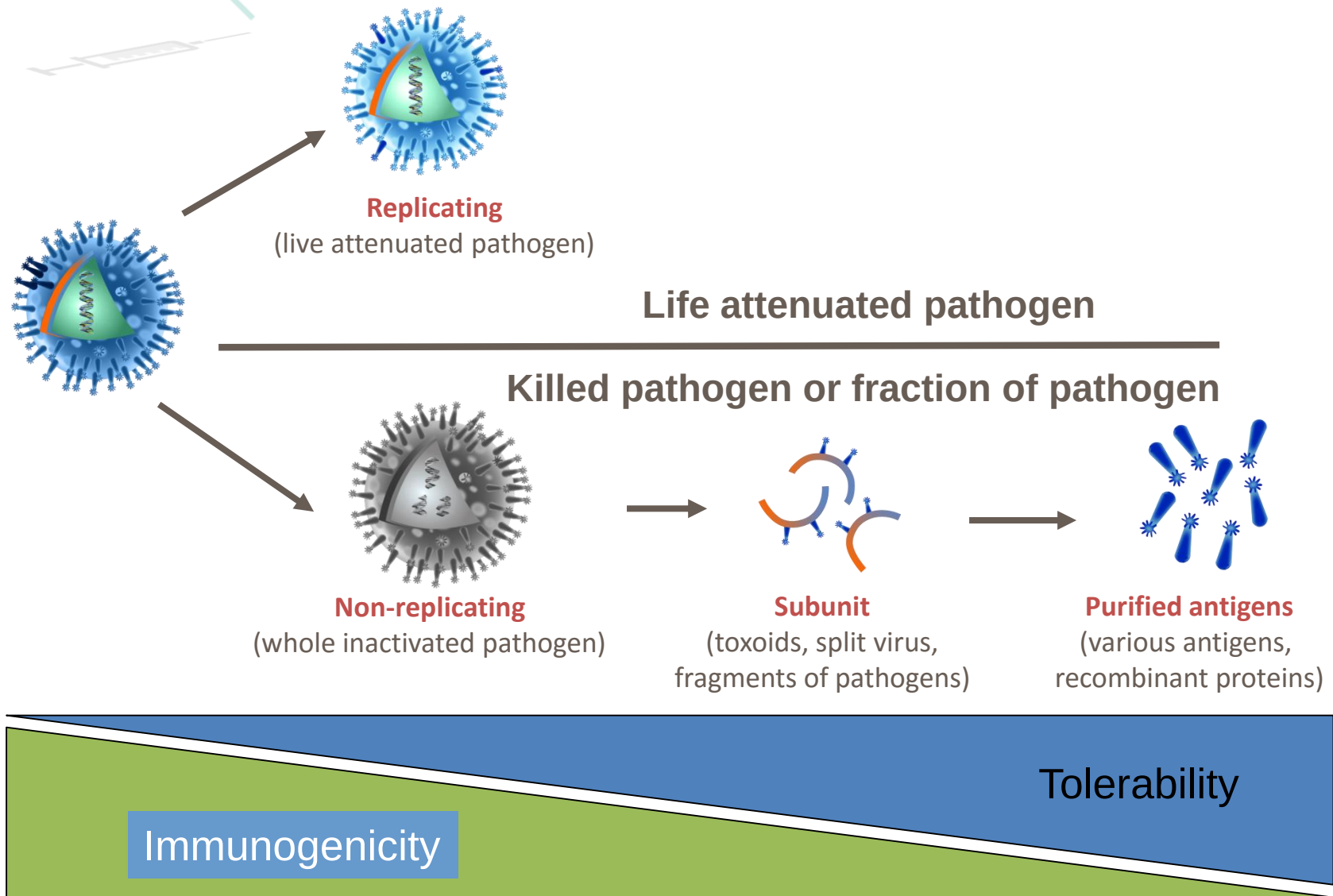
- ☼ **Onvoldoende besef van het verhoogd infectierisico**
- ☼ **‘Niet mijn verantwoordelijkheid’**
 - ☼ Taak van huisarts vs specialist (dermatoloog, gastro-enteroloog, reumatoloog)?
- ☼ **Misvattingen over doeltreffendheid en veiligheid van vaccins**
 - ☼ Geen bescherming door lage immuunrespons na vaccinatie
 - ☼ Risico op vacceïnduceerde infectie
 - ☼ Risico op een opstoot van IMiD (of orgaanreactie) na vaccinatie
- ☼ **Geen planning op lange termijn (latere reizen)**
 - ☼ Jonge patiënten blijven asymptomatisch

“Primum non nocere”

Benefit-risk ratio

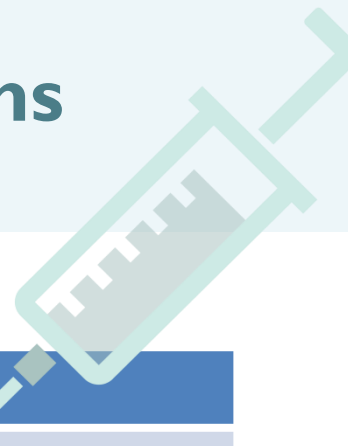


Geïnactiveerde vs levende vaccins





Geïnactiveerde vs levende vaccins



Geïnactiveerde vaccins

Pneumokokken
- 23PPV (23-valent polysaccharidenvaccin)
- 13PCV (13-valent geconjugeerd vaccin)

Influenza

Hepatitis B

Hepatitis A

Difterie-tetanus(-pertussis) (DTPa)

Geïnactiveerd poliovaccin (IPV)

Humaan papillomavirus (HPV)

Geïnactiveerd buiktyfusvaccin

Levende vaccins

MMR (mazelen-bof-rubella)

Varicella (VZV)

Oraal poliovaccin (OPV) – niet in België

Rotavirusvaccin

Oraal buiktyfusvaccin

Herpes zoster (VZV)



Vaccinatie: oorzaak van (verergering) van IMID?

☼ **Vaccinaties op zich zijn niet verantwoordelijk voor het ontstaan van IMID, noch voor een destabilisering of opflakkering ervan**

- ☼ Enkele case reports, maar geen bewezen causaliteit
- ☼ Surveillance voor vaccinveiligheid belangrijk
bv. H1N1 2009+ AS03 vaccin (Pandemrix™) en narcolepsie
 - ☼ 31 million doses toegediend in 47 landen
 - ☼ ↑ incidentie van narcolepsie in Europa, niet in Canada

**Pandemic influenza A H1N1 vaccines and narcolepsy:
vaccine safety surveillance in action**

Charlotte I S Barker, Matthew D Snape

Science The World's Leading Journal of Original Scientific Research, Global News, and Commentary.

Science Home

Current Issue

Previous Issues

Science Express

Science Products

My Science

About the Journal

Home > Science Magazine > 3 July 2015 > Vogel, 349 (6243): 17

Article Views

> Summary

> Full Text

> Full Text (PDF)

Article Tools

> Read Full Text to Comment (0)

> Save to My Folders

> Download Citation

> Alert Me When Article is Cited

> Post to CiteULike

> Article Usage Statistics

Science 3 July 2015:
Vol. 349 no. 6243 p. 17
DOI: 10.1126/science.349.6243.17

IN DEPTH

INFLUENZA

Narcolepsy link to pandemic flu vaccine becomes clearer

Gretchen Vogel

The 2009 H1N1 influenza pandemic left a troubling legacy in Europe: More than 1300 people who received a vaccine to prevent the flu developed narcolepsy, an incurable, debilitating condition that causes overpowering daytime sleepiness, sometimes accompanied by a sudden muscle weakness in response to strong emotions such as laughter or anger. The manufacturer, GlaxoSmith-Kline (GSK), has acknowledged the link, and some patients and their families have already been awarded compensation. But how the vaccine might have

< Prev | Table of Contents | Next >



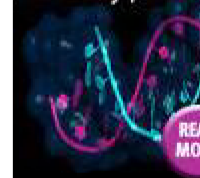
Read Full Text to Comment (0)

ADVERTISEMENT

Life Science Techn

TRANSCR

TRANSCRIPTOM
Microarrays, RNA-s



ADVERTISEMENT



Hypothetische, niet bewezen associaties tussen vaccins en aandoeningen

Health condition	Vaccine incriminated	Origin
Neurological damage	DTPw	Scotland
Unexplained death	DTPw	Japan
Chronic fatigue syndrome	Hepatitis B	Canada
Sudden infant death	DTPw	France
Multiple sclerosis	Hepatitis B	France
Crohn's disease	MMR	UK
Autism	MMR	UK
Diabetes mellitus	Hib	US
AIDS	OPV	Hooper (reporter)
Mental retardation	Thiomersal	US
Autism		
Arthritis	Lyme	US
vCJD	Bovine serum	UK
Immune overload	Combinations	US



Coïncidentie $\neq$ causaliteit

- ☼ Associatie in de tijd tussen vaccinatie en het optreden van een fenomeen/ziekte is geen bewijs van causaliteit
- ☼ Tijdens massavaccinatiecampagnes:
 - ↑verhoogd risico op verwarren van coïncidentie en causale associatie
- ☼ Ziekten komen ‘spontaan’ voor met een bepaalde frequentie (*‘background rate’*)

Impact van vaccinatie op IMID ziekteactiviteit



Vaccine	Disease activity	RA	JIA	SLE	IBD
Hepatitis B	=	Clin, Lab (CCT) [74]	Clin (CCT) [101]	Clin, Lab (UCT) [75]	
Pneumococcal vaccine	=	Clin, Lab (CCT) [77]		Clin, Lab (CCT) [77] Clin, Lab (UCT) [102]	
Influenza	=	Clin, Lab (RCT) [103] Clin, Lab (CCT) [84, 86, 88, 93]		Clin, Lab (CCT) [86] Clin (UCT) [87]	Clin (CCT) [89]

- ☼ Vaccinatie leidt niet tot verhoging van klinische of laboratoriumparameters van IMID ziekteactiviteit.
- ☼ Vaccinatie induceert evenmin rejectie in SOT patiënten.

ONLINE FIRST

Yellow Fever Vaccination and Increased Relapse Rate in Travelers With Multiple Sclerosis

Mauricio F. Farez, MD, MPH; Jorge Correale, MD

Objective: To investigate the effect of yellow fever (YF) immunization on the subsequent multiple sclerosis (MS) relapse risk.

Design: Self-controlled case series study.

Setting: An MS outpatient clinic.

Patients: Seven patients with clinical relapsing-remitting MS traveling to endemic YF areas who received the YF 17D-204 vaccine were studied.

Intervention: The YF 17D-204 vaccine.

Main Outcome Measure: Number of relapses. Secondary outcomes included the number of new lesions on magnetic resonance imaging and peripheral mononuclear cell cytokine and chemokine production.

Results: The annual exacerbation rate during risk periods following immunization was 8.57, while the relapse rate outside the risk period was only 0.67 (rate ratio = 12.778; $P < .001$). Three months after immunization,

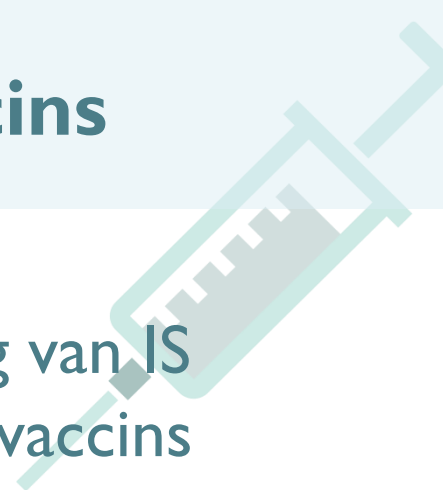
patients showed a significant increase in new or enlarging T2-weighted lesions and gadolinium-enhancing lesions compared with 12 months prior to vaccination and 9 months after immunization (both $P < .001$). Moreover, blood myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein responses showed significant increases in interferon γ -induced protein 10 kDa-, interferon γ -, interleukin 1α -, interleukin 1β -, and tumor necrosis factor-secreting cell numbers as well as complement component C1qB production after YF vaccination in patients with MS compared with unvaccinated patients with MS, patients with MS vaccinated against influenza, and healthy control subjects ($P = .01$ and $P < .001$, respectively).

Conclusion: For patients with MS traveling to endemic YF areas, vaccination should be recommended on the basis of carefully weighing the risk of exacerbation against the likelihood of exposure to the YF virus.

Arch Neurol. 2011;68(10):1267-1271. Published online June 13, 2011. doi:10.1001/archneurol.2011.131



IMID en geïnactiveerde vaccins

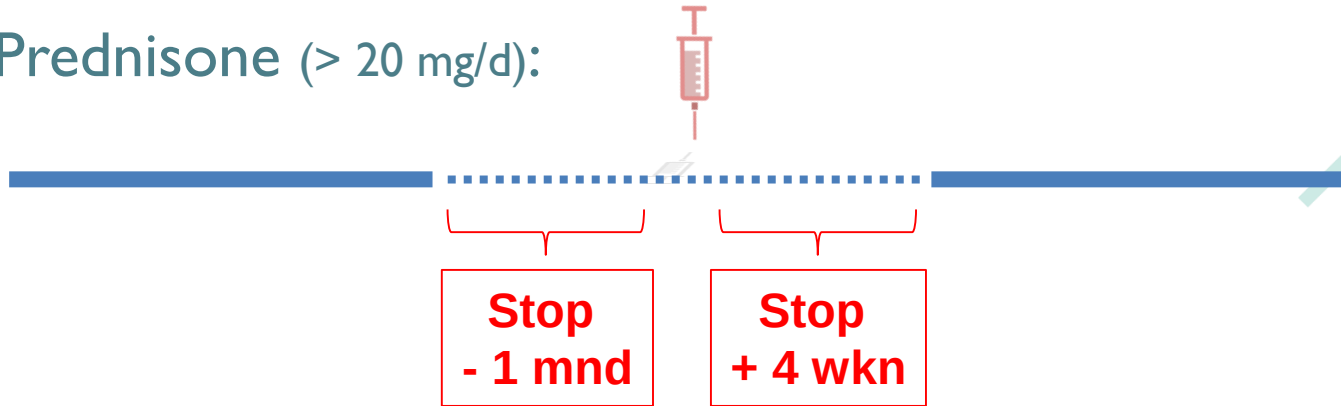


- ☼ Bij patiënten met IMID met/zonder toediening van IS medicatie is de toediening van geïnactiveerde vaccins **veilig**
- ☼ **Immuunrespons** is vaak suboptimaal
 - ☼ Hoewel: verschillende IS (incl. biologicals) hebben geen significant negatief effect op immunogeniciteit (Uitz. Rituximab)
 - ☼ Immuunrespons na rappelintending minder afgeremd dan na primo-vaccinatie

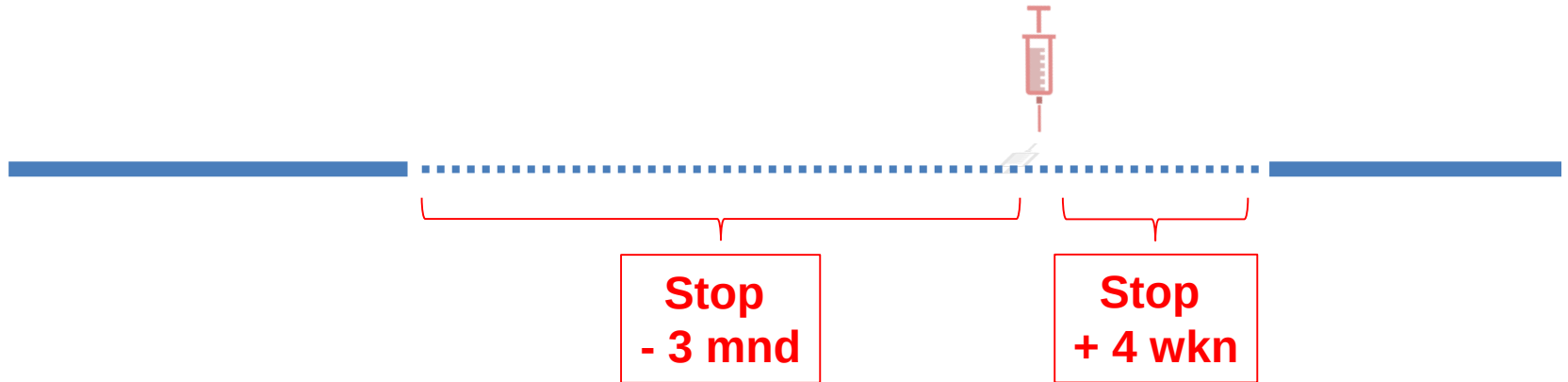
➔ **Indien mogelijk: vaccineer vóór de start van IS medicatie**

IS medicatie en levende vaccins

- ☼ Prednisone (> 20 mg/d):



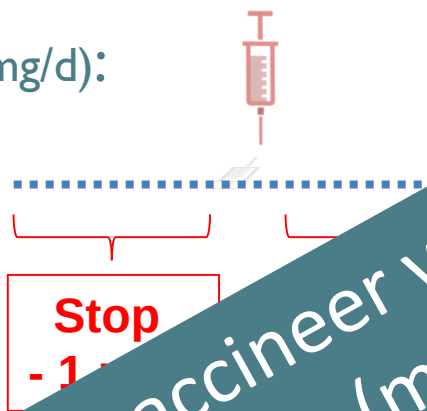
- ☼ Immuunsuppressieve medicatie/chemotherapie:



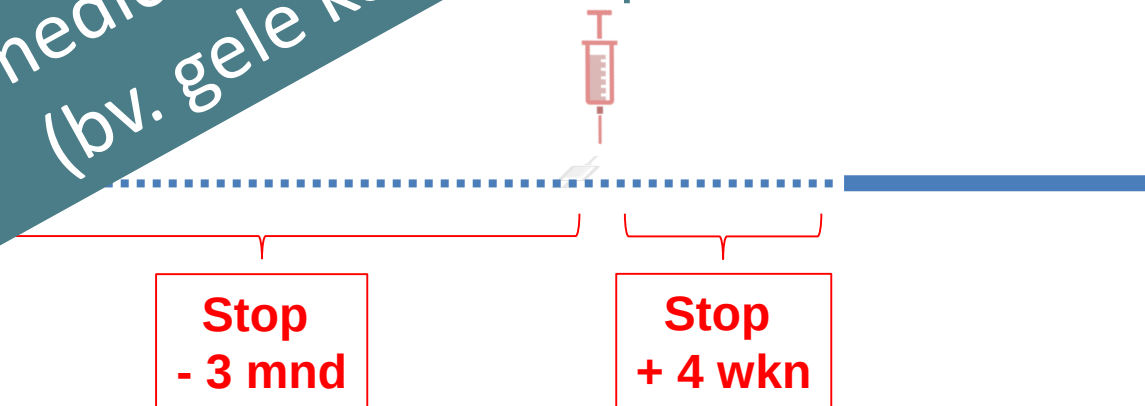
- ☼ Rituximab: 12 maanden stop
- ☼ Leflunomide: 2 jaar stop (tenzij washout met Questran)

IS medicatie en levende vaccins

- Prednisone (> 20 mg/d):



- Immuunsuppressieve therapie:



- Rituximab: 12 maanden

- Leflunomide: 2 jaar (tenzij washout met Questran)

Indien mogelijk: vaccineer vóór de start van de IS medicatie (min. 4 wkn) (bv. gele koorts)



IS medicatie en levende vaccins



TABEL 1

Minimale duur van de immunosuppressie (6, 10-12).

Geneesmiddel	Duur
Corticosteroïden, hoog gedoseerd	1 maand
Cyclosporine	1 week
Tacrolimus	3 dagen
Sirolimus	3 weken
Everolimus	9 dagen
Azathioprine	2 maanden
Mycofenolaat-mofetil	1 week
Methotrexaat	1 tot 3 maanden
Alemtuzumab	meer dan 1 jaar
Rituximab	1 jaar
Leflunomide	2 jaar
Etanercept	1 maand
Infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab	3 maanden



Vaccindoeltreffendheid?

☼ **Efficacy studies** met harde eindpunten (morbiditeit en mortaliteit) zijn schaars bij IC ptn

☼ **Immunogeniciteit:**

☼ *Correlate of protection* vaak niet bekend (uitz: anti-HBs ≥ 10 IU/ml)

☼ Vnl. serologische studies

☼ Algemeen kwalitatief en kwantitatief suboptimale immuunrespons, kortere beschermingsduur

☼ Geen eensluidende conclusies m.b.t. studies met hogere doses, extra boosters

Impact van IS medicatie op immunogeniciteit

Drug	Vaccine		
	Hepatitis B	Pneumococcal	Influenza
DMARDs			
AZA	= RA (CCT) [74]		= RA (RCT) [103], (CCT) [86] ↓ IBD (CCT) [89] ↓ SLE (UCT) [87]
CSA	= RA (CCT) [74] = JIA (CCT) [101]		= RA (RCT) [103] (CCT) [86]
MTX	= RA (CCT) [74, 104] = JIA (CCT) [101]	↓ RA (CCT) [76] ↓ PsA (RCT) [79] ↓ RA, SLE (CCT) [77]	= RA (RCT) [93, 103] = RA (CCT) [84, 86, 91]
Biologicals			
MTX + Anti-TNF- α agents	↓ RA (CCT) [104]	= RA (RCT) [105, 106], (CCT) [76] PsA (RCT) [79]	↓ RA (CCT) [91]
Anti-TNF- α agents	↓ RA (CCT) <i>ETA</i> [104]	↓ RA, SA (CCT) <i>ETA</i> , <i>IFX</i> [107] = PsA, (RCT) <i>ETA</i> [79]	= RA (RCT) <i>ADA</i> [105] ↓ RA (CCT) [88] ↓ RA (CCT) <i>IFX</i> , <i>ETA</i> [84] ↓ RA (CCT) [91] ↓ RA/IBD (PC) [85] ↓ IBD (PC) [90] ↓ RA (CCT) [92, 93]
Rituximab		↓ RA (RCT) [81]	
Abatacept		↓ Healthy controls (RCT) [83]	
Efalizumab		= Psor (RCT) [82]	



Overzicht



- **IMID en immuunsuppressieve medicatie**
- **Veiligheid en doeltreffendheid van vaccins bij immuungecompromitteerde (IC) patiënten**
- **Vaccinatiechecklist voor IC volwassenen**
 - Basisvaccinatieschema
 - Bijkomende ziektespecifieke vaccins
 - Vaccinatie van de omgeving
- **Conclusies**



Vaccinatiechecklist



- ☼ Basisvaccinatieschema (www.hgr-css.be) in orde?
- ☼ Extra ziektespecifieke vaccins?
- ☼ Serologische screening of follow-up nodig?
 - ☼ Systematisch na HBV vaccinatie
- ☼ Vaccinatie van omgeving ?
- ☼ Te checken:
 - **vóór**
 - tijdens immuunsuppressieve therapie
 - na



Ziektes

- ▶ [Ziektelijst A-Z](#)
- ▶ [Borstkankeropsporing](#)
- ▶ [Zelfdoding](#)
- ▶ [Aangeboren aandoeningen](#)
- ▶ [Vaccinaties](#)
 - ▶ [Vaccins A-Z](#)
 - ▶ [Het basisvaccinatieschema Vlaanderen 2014](#)
 - ▶ [Informatie voor vaccinatoren](#)
 - ▶ [Gratis vaccins](#)
 - ▶ [Vaccins bestellen](#)
 - ▶ [Werken met Vaccinnet](#)
 - ▶ [Griepvaccinatie woonzorgcentra](#)
 - ▶ [Vaccinatiekaarten](#)
 - ▶ [Koudeketen- en kwaliteitsproblemen](#)

Adviezen Hoge Gezondheidsraad rond vaccinatie

Op deze pagina:

- [Wat is de Hoge Gezondheidsraad?](#)
- [Adviezen en aanbevelingen over vaccinaties](#)
- [Meer info](#)

Wat is de Hoge Gezondheidsraad?

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) is het wetenschappelijk adviesorgaan van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Het fungeert zo als de poort tussen het beleid en de wetenschappelijke wereld op het vlak van de volksgezondheid. Vanuit die positie geeft de Hoge Gezondheidsraad onafhankelijk wetenschappelijk advies en aanbevelingen. Dat gebeurt zowel op eigen initiatief als op vraag van de federale minister, zijn medewerkers of de administratie.

[Terug naar boven](#) ▲

Adviezen en aanbevelingen over vaccinaties

Hieronder vindt u de meest recente adviezen en aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad - onder de vorm van vaccinatiefiches in PDF - in verband met vaccinaties voor kinderen, adolescenten en/of volwassenen.

Zie ook

In Contactpagina

- ▶ [Contactgegevens infectieziektebestrijding en vaccinatie](#)

In Ziektes

- ▶ [Vaccins A-Z](#)
- ▶ [Ziektelijst A-Z](#)

<http://www.zorg-en-gezondheid.be/ziektes/vaccinaties/info-vaccinatoren/adviezen-hoge-gezondheidsraad-rond-vaccinatie/>

Adviezen en aanbevelingen in verband met volwassenenvaccinatie

-  [Advies vaccinatie tegen difterie \(PDF, 234 kB\)](#)
-  [Advies vaccinatie tegen hepatitis A \(PDF, 299 kB\)](#)
-  [Advies vaccinatie tegen hepatitis B \(PDF, 255 kB\)](#)
-  [Advies vaccinatie tegen pneumokokken \(PDF, 486 kB\)](#)
-  [Advies vaccinatie tegen rabies \(PDF, 469 kB\)](#)
-  [Advies vaccinatie tegen tetanus \(PDF, 328 kB\)](#)
-  [Advies vaccinatie tegen kinkhoest \(PDF, 234 kB\)](#)
-  [Advies vaccinatie tegen BCG \(PDF, 237 kB\)](#)

Adviezen en aanbevelingen over inhaalvaccinaties

Lees  [de fiche over inhaalvaccinaties \(PDF, 674 kB\)](#)

Voor professioneel advies in verband met inhaalvaccinaties kunt u terecht bij de [afdeling Toezicht Volksgezondheid in uw provincie](#).

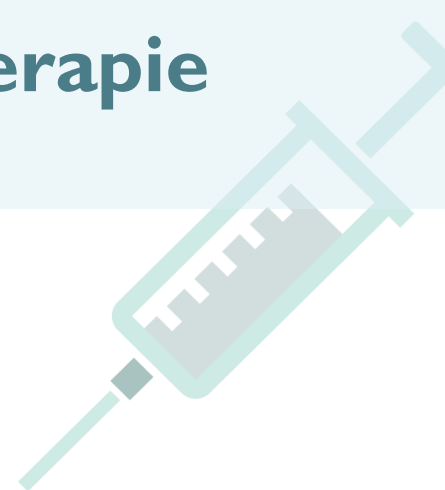
Brochure over vaccinatie van immunogecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen

Lees  [de brochure vaccinatie van immunogecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen \(PDF, 1.202 kB\)](#)

<http://www.zorg-en-gezondheid.be/ziektes/vaccinaties/info-vaccinatoren/adviezen-hoge-gezondheidsraad-rond-vaccinatie/>



Vaccinatieschema IMID onder IS therapie (> 16 jr) (I/2)



Geïnactiveerde vaccins	Schema	Aanbeveling
dT(Pa)	Tedivax: 1 dosis om de 10 jaar Boostrix: 1x	S
Hepatitis A	2 doses (0, 6-12 mnd), evt. anti-HAV bepalen	R
Hepatitis B	0, 1, 6 mnd of 0, 1, 2, 12 mnd Anti-HBs bepalen (≥ 10 IU/L)	R
Influenza (jaarlijks)	1 dosis TIV* of QIV (+ omgeving vaccineren)	A
Pneumokokken	23 PPV; 13 PCV (zie verder)	A
HPV (HPV 16,18; HPV 6,11,16,18)	0,1,6 mnd of 0,2,6 mnd ♀ 14-26 jaar zonder seksueel contact	R

S	Standaard vaccinatieschema
A	Actief aanbevolen
R	Te overwegen bij risico
X	Afgeraden o.w.v. contra-indicaties
NVT	Niet van toepassing

TIV: trivalent geïnactiveerd influenzavaccin, QIV Quadrivalent

Vaccinatieschema IMID onder IS therapie (> 16 jr) (2/2)

Levende vaccins	Aanbeveling
MBR (zie verder)	X
Varicella (zie verder)	X
Zoster (zie verder)	X

I.o.m. experts
van een vaccinatie-
centrum/travel clinic

Geïnactiveerde reisgerelateerde vaccins	Aanbeveling
Japanse encefalitis, Europese tekenencefalitis, IPV, Buiktyfus, (rabiës), (MenACWY)	R
Levende reisgerelateerde vaccins	Aanbeveling
Gele koorts	X
Buiktyfus (oraal vaccin)	X



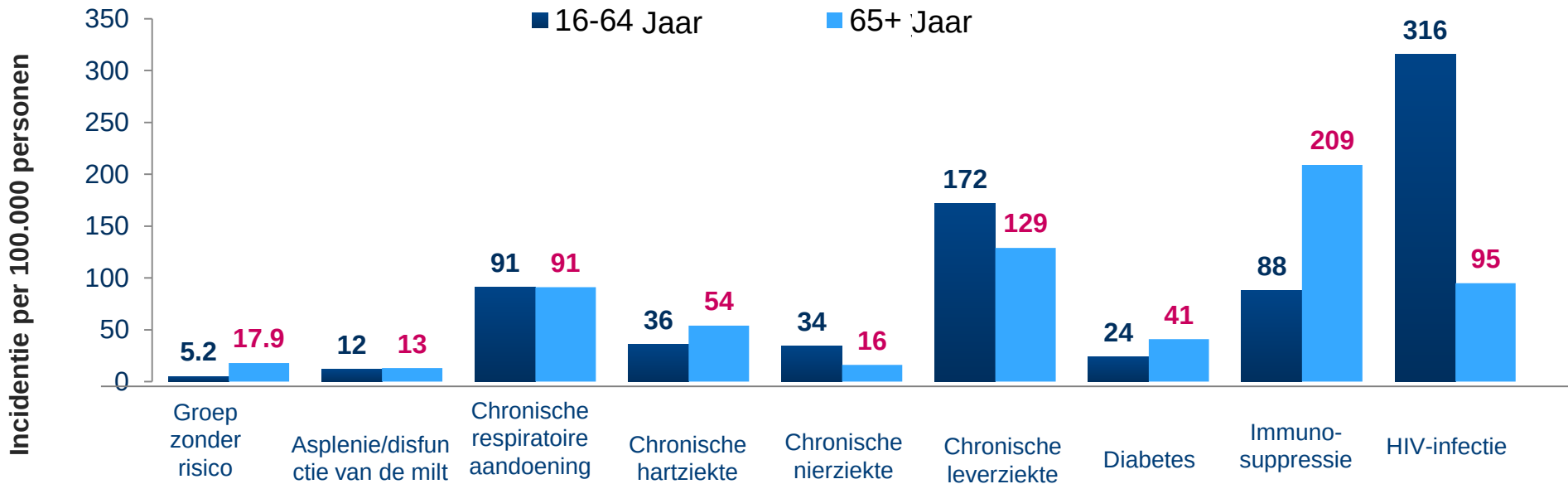
Incidentie van invasieve pneumokokkenziekte volgens comorbiditeit bij jongere en oudere volwassenen

ONDERLIGGENDE

MEDISCHE

AANDOENINGEN

Geschatte jaarlijkse incidentie van IPZ per 100.000 personen in 2008-2009¹



Bij 22.298 patiënten van alle leeftijden, Engeland, 2008-2009¹



1. van Hoek AJ et al. J Infect. 2012;65(1):17-24. 2

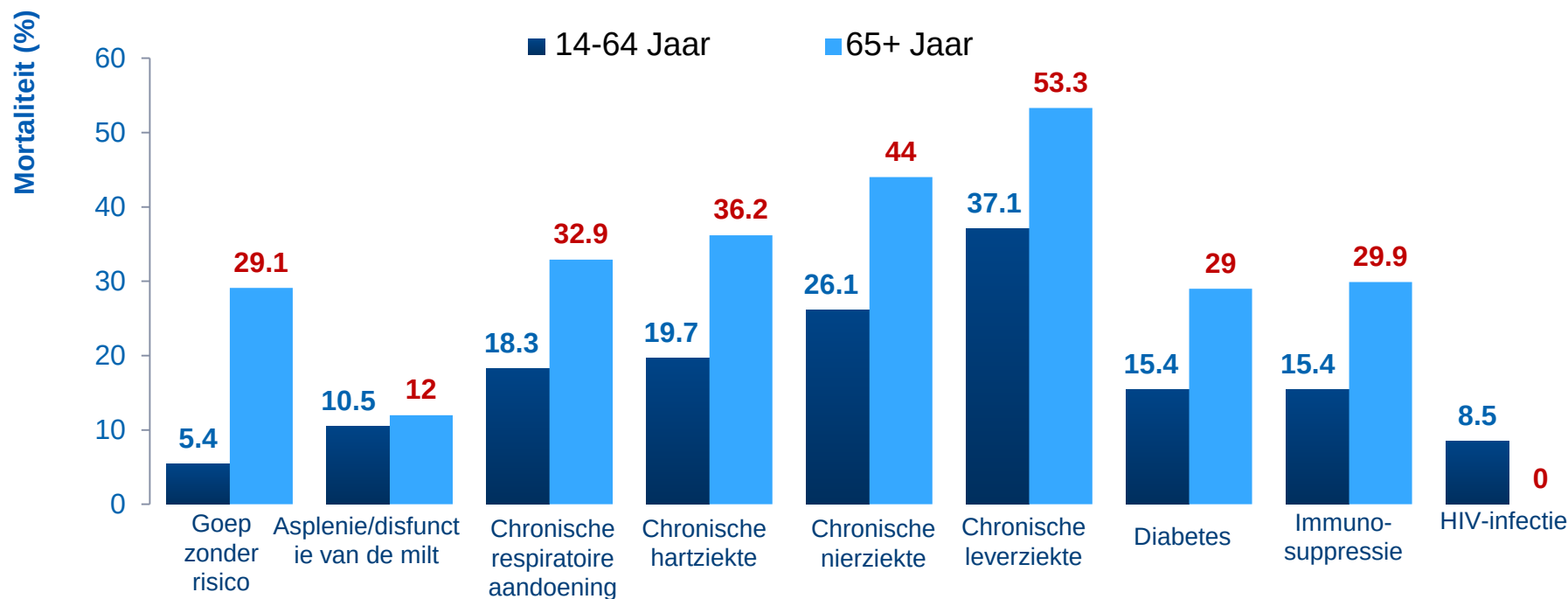
Mortaliteit van IPZ volgens comorbiditeit bij jongere en oudere volwassenen**

ONDERLIGGENDE

MEDISCHE

AANDOENINGEN

Mortaliteit per leeftijd en risicogroep¹



Bij 22.298 patiënten van alle leeftijden, Engeland, 2008-2009¹



1. van Hoek AJ et al. *J Infect.* 2012;65(1):17-24. 2



Pneumokokkenvaccins: 23PPV

☼ 23-valente polysaccharide vaccin (23PPV) – Pneumo23™

- ☼ Kapselpolysacchariden van 23 frequente serotypes (88% van bacteriëmie-isolaten)
- ☼ Hervaccinatie om de 5 jaar
- ☼ Bescherming tegen IPD: wel ($\pm 50\%$) bij gezonde volwassenen, niet bij populaties met verhoogd risico (<17 meta-analyses)
- ☼ Bescherming tegen pneumonie zonder bacteriëmie: neen





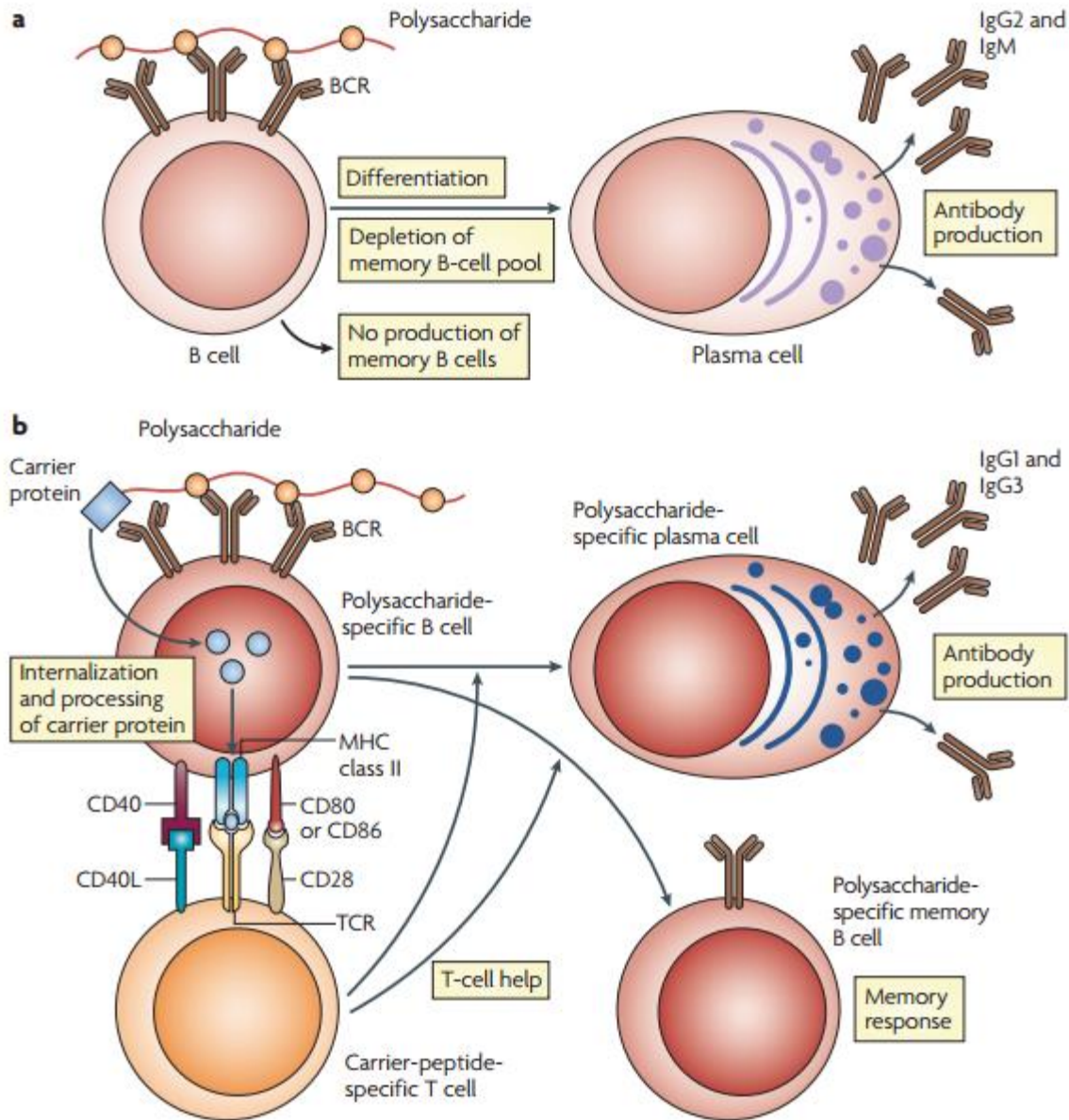
Pneumokokkenvaccins: I3PCV

☼ I3-valente conjugaatvaccin (I3PCV) – Prevenar I3™

- ☼ Kapselpolysacchariden van 13 frequente serotypes (63% van bacteriëmie-isolaten)
- ☼ Immunogeniciteit van I3PCV vs 23PPV:
 - ☼ Vergelijkbare of hogere functionele antilichaamtiter (OPA)
 - ☼ Hogere titers na hervaccinatie
- ☼ Effectiviteit:
 - ☼ 'CAPITA':
I3PCV ter preventie van CAP
 - ☼ Zuigelingen/kinderen:
preventie van IPD, pneumonie, AOM



Immuunrespons na 23-PPV vs I3-PCV

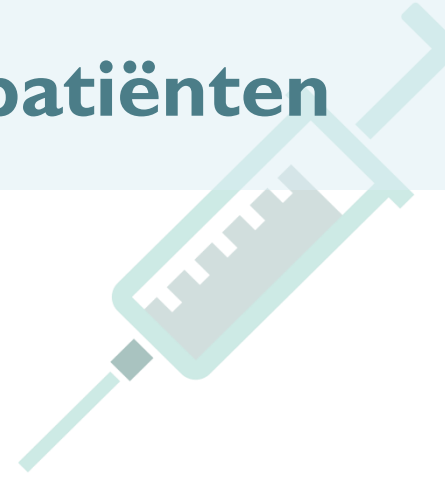




Pneumokokkenvaccinatie van IC patiënten



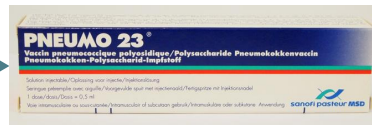
Sequentieel schema:



13-PCV



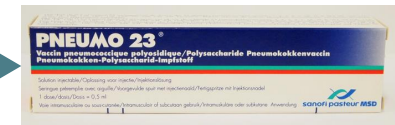
**Min.
8 wkn**



23-PPV



Na 5 jaar



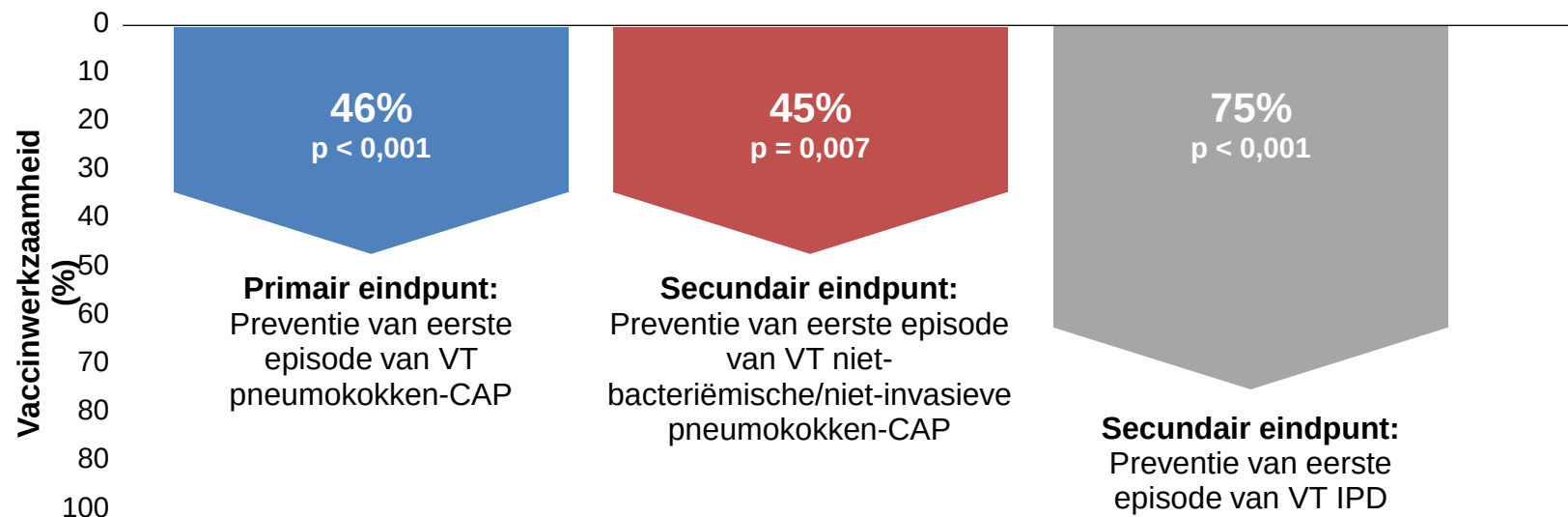
23-PPV



Co-administratie met trivalent geïnactiveerd influenzavaccin (TIV): OK

Primaire en secundaire doelstellingen, per-protocol populatie

Reductie in pneumokokkenziekte met Prevenar 13[®]



Statistisch significante reducties in eerste episode van VT pneumokokken-CAP met Prevenar 13^{®1}

Over het algemeen kwam het bijwerkingenprofiel overeen met dat van eerdere onderzoeken bij volwassenen¹

Prevenar 13[®], n = 42.240; Placebo, n = 42.256.

CAP, niet-nosocomiale pneumonie; BI, betrouwbaarheidsinterval; IPD, invasieve pneumokokkenziekte; NB, niet-bacteriële; NI, niet-invasief; VW, vaccinwerkzaamheid; VT, vaccintype.

Figuur opgesteld met gegevens van: 1. Bonten MJM, et al. N Engl J Med 2015;372:1114–25.

Primaire en secundaire doelstellingen, per-protocol populatie

Werkzaamheidseindpunt	Vaccingroep		VW (%)	95,2% BI	p-waarde
	Prevenar 13 [®] (n = 42.240)	Placebo (n = 42.256)			
1°: Eerste episode van bevestigde VT pneumokokken-CAP	49	90	45,56	(21,82;62,49)	0.0006
2°: Eerste episode van bevestigde NB/NI VT pneumokokken-CAP	33	60	45,00	(14,21; 65,31)	0.0067
2°: Eerste episode van VT IPD	7	28	75,00	(41,43; 90,78)*	0,0005

* 95% BI

VW, vaccinwerkzaamheid; VT, vaccintype; CAP, niet-nosocomiale pneumonie; NB/NI, niet-bacteriëmisch/niet-invasief; IPD, invasieve pneumokokkenziekte.

1. Bonten MJM, et al. N Engl J Med 2015;372:1114–25.



Mazelen-bof-rubella vaccinatie



- Evaluatie immuunstatus (klinisch en serologisch)
vóór de start van de immuunsuppressiva



- Indien negatieve status van min. 1 component, vaccineer met MBR vaccin (2 doses, 4-6 wkn interval) min. 4 wkn vóór de start van de IS
- Indien IS therapie reeds gestart: overleg met expert
- Kan eventueel in combinatie met varicella (MMR-V)

2. Vaccinatiestatus van ouders van jonge kinderen

2.1 Mazelen-bof-rubella vaccinatie

In totaal beantwoordden 619 moeders en 253 vaders de vraag over hun vaccinatiestatus voor mazelen, bof en/of rubella. Voor drie moeders, gevaccineerd tegen één of meer componenten van het MBR-vaccin volgens een document, en 15 moeders en 8 vaders, gevaccineerd volgens herinnering, werd(en) de component(en) in het vaccin echter niet aangeduid. De gegevens van deze 26 ouders worden niet weergegeven in onderstaande tabellen (Tabel 5.1 t.e.m. 5.3).

Tabel 5.1: Mazelen vaccinatiestatus van de vaders en moeders van jonge kinderen

	Vader		Moeder	
	Aantal	%	Aantal	%
Vaccinatie	76	31.0	215	35.8
Volgens documenten	9	11.8 ^a	20	9.3 ^a
Met jaartal	5	6.6 ^a	16	7.4 ^a
Zonder jaartal	4	5.3 ^a	4	1.9 ^a
Volgens herinnering	67	88.2 ^a	195	90.7 ^a
Met jaartal	25	32.9 ^a	90	41.9 ^a
Zonder jaartal	42	55.3 ^a	105	48.8 ^a
Geen vaccinatie	44	18.0	120	20.0
Weet het niet	125	51.0	266	44.2
Totaal	245	100.0	601	100.0

^a op het totaal aantal met vaccinatie

Blanco: voor 18 moeders en 8 vaders was niet bekend met welke component(en) van het MBR vaccin zij waren gevaccineerd



Varicella vaccinatie



- Evaluatie immuunstatus (klinisch en serologisch)
vóór de start van de immuunsuppressiva



- Indien VZV IgG < 100 IU/L, vaccineer
(2 doses, 4-8 wkn interval) min. 4 wkn vóór start IS
- Indien IS therapie reeds gestart: overleg met expert
- Kan eventueel in combinatie met MMR (MMR-V)

Overzicht van VZV vaccins



Varicella – windpokken

Naam	Producent	Type	Sterkte	Route	In België ?
Provarivax	SP-MSD	Levend verzwakt, Oka stam	≥ 1350 PFU	SC	Ja
Varilrix (Priorix-Tetra: MMR-V)	GSK	Levend verzwakt, Oka stam	≥ 3300 PFU	SC	Ja

Herpes zoster – zona

Naam	Producent	Type	Sterkte	Route	Beschikbaar in België ?
Zostavax	Merck SP-MSD	Levend verzwakt , Oka stam	≥ 19400 PFU	SC	Gepland (EMA 2006/07)
gE-AS01B kandidaat- vaccin	GSK	Recombinant eiwit (gE) + AS01B adjuvans	50 μ g gE	IM	In ontwikkeling (fase II/III)



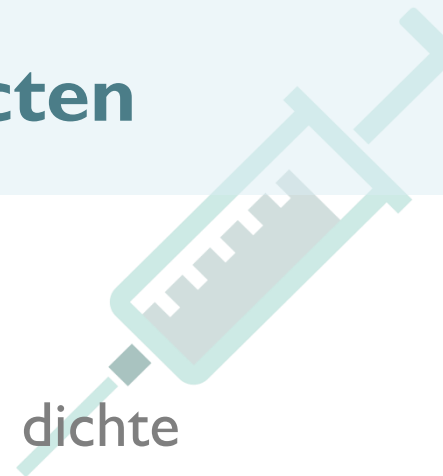
Vaccinatie tegen herpes zoster



- **HGR 856 I:** bij volwassenen vanaf 60 jaar: nog geen definitieve aanbeveling (onvoldoende wetenschappelijke gegevens bij IC patiënten)
- **IDSA 2013:** zoster vaccinatie (Zostavax™, 1 dosis) van patiënten
 - ≥ 60 jaar, min. 4 wkn vóór start van IS therapie of onder lage dosis IS* (sterke aanbeveling)
 - ≥ 50 jaar, min. 4 wkn vóór start van IS therapie of onder lage dosis IS* (zwakke aanbeveling)
- * Lage dosis IS: bv. Methotrexaat (≤ 0.4 mg/kg/week), azathioprine (≤ 3.0 mg/kg/dag) of 6-mercaptopurine (≤ 1.5 mg/kg/dag)
➔ **Niet van toepassing op andere levend verzwakte vaccins!**



Vaccineren van dichte contacten



GEÏNACTIVEERDE VACCINS

- **Influenza:** jaarlijks vaccineren van familieleden en dichte contacten, incl. gezondheidswerkers

LEVENDE VACCINS

- **MBR en varicella:** indien gezinslid geen immuniteit
 - **Cave:** indien gevaccineerde persoon een rash ontwikkelt, vermijd tijdelijk contact met IC pt
- **Rotavirusvaccin** aan kinderen <6 mnd toegelaten.
 - **Cave:** IC pt dient contact met stoelgang te vermijden gedurende 2 weken
- **Gelekoorts- en oraal buiktyfusvaccin:** toegelaten indien geïndiceerd voor gezinslid



Vaccinatieschema

	Vóór start IS therapie	Tijdens IS therapie
Influenza	Vaccineer indien tijdens seizoen	Jaarlijkse vaccinatie
Td/Tdap	Booster elke 10 jr; vervang 1x door Tdap	Idem
HAV	I.f.v. risico en immuunstatus vaccineren	Idem; overweeg titerbepaling post-vaccinatie (≥ 20 IU/L immuun)
HBV	I.f.v. risico en immuunstatus vaccineren	Idem (evt. hogere dosis); titer post-vaccinatie (≥ 10 IU/L immuun)
Pneumo-kokken	23PPV (13PCV → na 8 wkn: 23PPV?)	13PCV → na 8 wkn: 23PPV
HPV	Niet-gevaccineerde ♀ t.e.m. 26 jr	Idem
MBR	Check immuunstatus. Indien neg: vaccineer	Contra-indicatie (overleg evt. met expert)
Varicella	Check immuunstatus. Indien neg: vaccineer	Contra-indicatie (overleg evt. met expert)
Zoster	1 dosis > 60 (of > 50 jr)	Contra-indicatie (Uitz: MTX ≤ 0.4 mg/kg/wk)



Vaccinatieschema

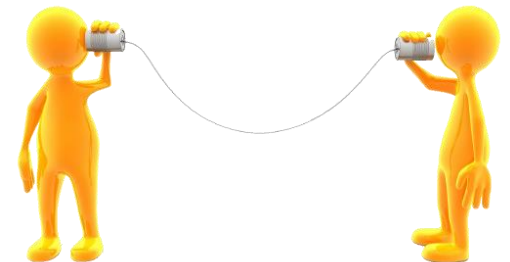
	Vóór start IS therapie	Tijdens IS therapie
Influenza	Vaccineer indien tijdens seizoen	Jaarlijkse vaccinatie
Td/Tdap	Booster elke 10 jr; vervang 1x door Tdap	Idem
HAV	I.f.v. risico en immuunstatus vaccineren	Idem; overweeg titerbepaling post-vaccinatie (≥ 20 IU/L immuun)
HBV	I.f.v. risico en immuunstatus vaccineren	Idem (evt. hogere dosis); titer post-vaccinatie (≥ 10 IU/L immuun)
Pneumo-kokken	23PPV (13PCV $\rightarrow$ na 8 wkn: 23PPV?)	13PCV $\rightarrow$ na 8 wkn: 23PPV
HPV	Niet-gevaccineerde ♀ t.e.m. 26 jr	Idem
MBR	Check immuunstatus. Indien neg: vaccineer	Contra-indicatie (overleg evt. met expert)
Varicella	Check immuunstatus. Indien neg: vaccineer	Contra-indicatie (overleg evt. met expert)
Zoster	Nog niet in België beschikbaar	



Conclusies



- Patiënten met IMID onder immuunsuppressieve/-modulerende therapie vormen een belangrijke doelgroep voor vaccinatie
- Denk tijdig aan vaccinatie (= vóór de start van IS)!
- Tijdens IS therapie:
 - Geïnactiveerde vaccins zijn veilig, maar mogelijk minder immunogeen
 - Vermijd levend verzwakte vaccins of stop tijdelijk de behandeling
- Vaccineer de omgeving tegen influenza
- Goede communicatie essentieel tussen vaccinatoren (huisarts en specialisten)





Meer informatie?



- Centrum voor Vaccinologie (CEVAC)
Tel: 09/332 33 28
Isabel.LerouxRoels@UZGent
- Prof. Dr. Steven Callens
Algemene inwendige en infectieziekten
Traveler's clinic
Steven.Callens@UGent.be



Bronnen



- ☼ HGR nr. 856 I. Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie van immunogecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen
- ☼ Rubin et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2013; 58: 309-18
- ☼ Adviezen Hoge Gezondheidsraad rond vaccinatie (vaccinatiefiches).
<http://www.zorg-en-gezondheid.be/ziektes/vaccinaties/info-vaccinatoren/adviezen-hoge-gezondheidsraad-rond-vaccinatie/>
- ☼ Wine-Lee et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 1003-13
- ☼ Murdaca et al. Influenza and pneumococcal vaccinations of patients with systemic lupus erythematosus: Current views upon safety and immunogenicity. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 75-84